FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année | **THÈSE** | N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

Présentée et soutenue le 10 *juillet* 1886, *à* 1 *heure*

PAR PAUL-EMILE CHABOT,

Né à Saint-Maixent (Deux-Sèvres), le 17 novembre 1858.

DE L'ÉTHOXYCAFÉINE

DANS LE

TRAITEMENT DE LA MIGRAINE

Président : M. PETER, *professeur*.

Juges : MM. BROUARDEL, *professeur*. DEBOVE, TROISIER, *agrégés*.

Le Candidat répondra aux questions qui lui seront faites sur les diverses parties de l'enseignement médical.

PARIS

A. PARENT, IMPRIMEUR DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

A. DAVY, Successeur

52, RUE MADAME ET RUE MONSIEUR-LE-PRINCE, 14

1886

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Doyen .... M. BÉCLARD.

Professeurs .... MM.

Anatomie .... SAPPEY.
Physiologie .... BÉCLARD.
Physique médicale .... GAVARRET.
Chimie organique et chimie minérale .... GAUTIER.
Histoire naturelle médicale .... BAILLON.
Pathologie et thérapeutique générales .... BOUCHARD.
Pathologie médicale .... PETER. DAMASCHINO.
Pathologie chirurgicale .... GUYON. LANNELONGUE
Anatomie pathologique .... CORNIL.
Histologie .... Mathias DUVAL.
Opérations et appareils .... DUPLAY.
Pharmacologie .... REGNAULD
Thérapeutique et matière médicale .... HAYEM.
Hygiène .... PROUST.
Médecine légale .... BROUARDEL.
Accouchements, maladies des femmes en couche et des enfants nouveau-nés .... TARNIER.
Histoire de la médecine et de la chirurgie .... LABOULBÈNE.
Pathologie comparée et expérimentale .... VULPIAN.
Clinique médicale .... SEE (G.). JACCOUD. HARDY. POTAIN
Clinique des maladies des enfants .... GRANCHER.
Clinique de pathologie mentale et des maladies de l'encéphale .... BALL.
Clinique des maladies syphilitiques .... FOURNIER.
Clinique des maladies nerveuses .... CHARCOT.
Clinique chirurgicale .... RICHET. VERNEUIL TRELAT. LE FORT.
Clinique ophthalmologique .... PANAS.
Clinique d'accouchements .... PAJOT.

DOYEN HONORAIRE : M. VULPIAN

Professeurs honoraires : MM. GOSSELIN,

Agrégés en exercice.

MM.	MM.	MM.	MM.
BLANCHARD.	GUEBHARD.	PEYROT.	RIBEMONT-
BOUILLY.	HALLOPEAU.	PINARD.	DESSAIGNES.
BUDIN.	HANOT.	POUCHET.	RICHELOT.
CAMPENON.	HANRIOT.	QUINQUAUD.	Ch. RICHET.
CHARPENTIER.	HUMBERT.	RAYMOND.	ROBIN (Albert).
DEBOVE.	HUTINEL.	RECLUS.	SEGOND.
FARABEUF, chef	JOFFROY.	REMY.	STRAUS.
des travaux anatomiques	KIRMISSON.	RENDU.	TERRILLON.
GARIEL.	LANDOUZY.	REYNIER.	TROISIER.

Secrétaire de la Faculté : CH. PUPIN.

Par délibération en date du 9 décembre 1789, l'École a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MON PÈRE

A MA MÈRE

Hommage de profonde reconnaissance

A MES PARENTS

A MES AMIS

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE

M. LE PROFESSEUR PETER

Professeur de pathologie interne à la Faculté de médecine,
Membre de l'Académie de médecine,
Médecin de l'hôpital de la Charité,
Officier de la Légion d'honneur,

A M. LE DOCTEUR DUJARDIN-BEAUMETZ

Médecin de l'hôpital Cochin.
Membre de l'Académie de médecine
et du Conseil d'hygiène et de salubrité de la Seine,
Officier de la Légion d'honneur.

DE

L'ÉTHOXYCAFÉINE

DANS LE

TRAITEMENT DE LA MIGRAINE

C'est au chimiste allemand Fischer que nous devons les travaux les plus récents sur la composition de la caféine et la connaissance de ses dérivés. Prévoyant que les effets physiologiques de ces corps devaient se modifier en même temps que leur constitution atomique, Fischer confia au professeur Filehne, d'Erlangen, le soin de fixer ce point important. Pendant qu'il poursuivait cette étude, Filehne envoya à M. le Dr Dujardin-Beaumetz une certaine quantité d'éthoxycaféine, en le priant de l'expérimenter, en particulier dans les cas de migraine. Des recherches furent faites dans le service de notre savant maître, et il voulut bien y associer un de ses élèves, M le Dr Pineau, qui fit sur le cobaye des expériences que nous exposerons dans ce travail. Filehne publia alors les résultats auxquels

il était parvenu. Enfin, M. Dujardin-Beaumetz, dans le numéro du 30 mars 1886 du *Bulletin général de thérapeutique*, résuma brièvement le mémoire de Filehne et publia les conclusions de ses recherches tant expérimentales que cliniques.

C'est donc à notre excellent maître que nous devons l'idée première de ce travail ; c'est à l'aide de ses conseils si bienveillants que nous sommes arrivé à le mener à bonne fin. Nous le prions d'agréer ici l'hommage de notre reconnaissance.

Nous devons aussi des remerciements à M. Jeanton, interne du service, qui a bien voulu prendre pendant notre absence une observation qui nous intéressait.

Notre thèse est divisée en trois chapitres :

Dans le premier, nous résumons la chimie des corps que nous nous proposons d'étudier ; le second est consacré à l'étude physiologique de ces corps, et le troisième, à l'étude clinique.

CONSTITUTION ET PROPRIÉTÉS CHIMIQUES DE LA CAFÉINE ET DE SES DÉRIVÉS.

Voici comment M. Dujardin-Beaumetz, dans le *Bulletin général de thérapeutique*, résume la constitution chimique de la caféine et de ses dérivés :

« On sait à combien de travaux intéressants a donné lieu l'étude de la synthèse et de la composition de la caféine. Parmi ces travaux je citerai particulièrement celui de Strecker et celui plus récent de Fischer ; c'est sur ce dernier que Filehne a établi ses recherches physiologiques et thérapeutiques.

Strecker a montré le premier l'analogie qui existe entre la xanthine, la caféine et la théobromine, et voici la disposition atomique qu'il a proposée pour la formule de ces trois corps :

$$\left.\begin{matrix} C^2Az^2 \\ (CO)'' \\ (C^2H^2O)'' \\ H^2 \end{matrix}\right\} Az^2 \qquad \left.\begin{matrix} C^2Az^2 \\ (CO)'' \\ (C^2H^2O)'' \\ HCH^3 \end{matrix}\right\} Az^2 \qquad \left.\begin{matrix} C^2Az^2 \\ (CO)'' \\ (C^3H^4O)'' \\ (CH^3)^2 \end{matrix}\right\} Az^2$$

Xanthine. — Théobromine. — Caféine.

Pour lui, la caféine ne serait que de la méthyl-théobromine :

$$C^8H^{10}Az^4O^2 = C^7H^7(CH^3)Az^4O^2.$$

Fischer a compris autrement la synthèse de ces trois corps. Pour lui, la xanthine que l'on retire des

urines, des calculs urinaires et même des masses musculaires, aurait la formule suivante :

```
a.   HAz — CH
      |     ||
b.   CO     C — AzH
      |          > CO = C5H4Az4O2
c.   HAz — C = Az       Xanthine.
```

$= C^5H^4Az^4O^2$ Xanthine.

Si, dans cette formule, on substitue dans le radical HAz à H un atome de méthyl (CH^3), on obtient, lorsque cette substitution a lieu en ABC, la formule de la caféine qui serait alors de la triméthyl-xanthine.

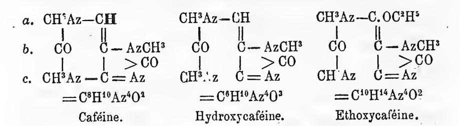
Si, au contraire, la substitution n'a lieu qu'en A et B en laissant C intact, on a alors la formule de la théobromine qui ne serait alors que de la biméthyl-xanthine. Les formules suivantes montrent bien cette composition :

```
a. CH3Az — CH                  a. CH3Az — CH
    |       ||                       |      ||
b.  CO      C — AzCH3          b.   CO      C — AzCH3
    |           > CO                 |
c. CH3Az — C = Az              c.   HAz — C = Az
      = C8H10Az4O2                    = C7H8Az4O2
        Caféine.                       Théobromine.
```

Caféine $= C^8H^{10}Az^4O^2$; Théobromine $= C^7H^8Az^4O^2$.

Revenons maintenant à la formule de la caféine ; on peut encore obtenir des corps différents en substituant à l'atome d'hydrogène combiné au carbone situé en A et marqué dans cette formule par une lettre grasse, des radicaux étrangers; c'est ainsi que l'hydroxicaféine et l'éthoxycaféine sont produites en substituant à cet atome d'hydrogène, soit

l'hydroxyle, radical monoatomique de l'eau à laquelle on a enlevé un atome d'hydrogène OH, ou bien l'éthoxyle, qui n'est que de l'éthyle oxydé ou de l'oxy-éthyle OC^2H^5. Les formules suivantes montrent bien ces diverses substitutions :



On comprend que l'on puisse créer de la même façon de la diéthoxyhdroxycaféine, ou bien encore de la méthoxycaféine. Ce sont ces différents corps fournis par Fischer à Filhene qui ont servi aux expériences de ce dernier.»

Après avoir indiqué quels liens étroits unissent entre eux cette série de corps, nous compléterons cet aperçu rapide en exposant les propriétés physiques et chimiques de l'éthoxycaféine que nous nous sommes proposé d'étudier plus particulièrement dans ce travail.

L'éthoxycaféine se présente sous la forme de cristaux blancs, ayant l'aspect d'aiguilles, fusibles à 140 degrés. Elle est un peu soluble dans l'alcool et l'éther et insoluble dans l'eau. Comme la caféine, elle se dissout dans une solution aqueuse de salicylate ou de benzoate de soude. Une solution de salicylate de soude ainsi faite :

Salicylate de soude........	1 gramme.
Eau distillée.............	10 centimètres cubes.

dissout difficilement à froid 80 centigrammes d'éthoxycaféine au maximum.

Ce corps est fortement basique et forme des sels précipitables par les alcalins.

Fischer a obtenu l'éthoxycaféine de la façon suivante :

10 grammes de caféine sont mêlés peu à peu à 50 grammes de brome sec et refroidi. Après douze heures on chasse l'excès de brome et on chauffe le résidu à 150° jusqu'à ce qu'il ne se dégage plus d'acide bromhydrique, puis on le traite par une solution d'acide sulfureux jusqu'à décoloration. On obtient ainsi un nouveau corps, la *bromocaféine*. Un atome de Br a été substitué à un atome d'H dans la formule de la caféine :

$C^8H^{10}Az^4O^2$	$C^8H^9BrAz^4O^3$
Caféine.	Bromocaféine.

Ce corps reste sous la forme d'une masse cristalline blanche. La portion dissoute dans la liqueur acide en est précipitée par l'ammoniaque. On la purifie par dissolution dans HCl concentré et précipitation par l'eau.

La potasse alcoolique convertit la bromocaféine en éthoxycaféine.

On chauffe 3 parties de bromocaféine avec 2 parties de potasse et 10 parties d'alcool. La réaction

est assez vive. On obtient alors du bromure de potassium et l'introduction dans la formule de la caféine du groupe éthoxyl (OC^2H^5), comme le montre d'ailleurs l'ensemble des formules suivantes :

$C^8H^9BrAz^4O^2$	+	C^2H^5OK	=	KBr	+	$C^8H^9Az^4O^2, OC^2H^5$
Bromocaféine.		Potasse alcoolique.		Bromure de potassium.		Ethoxycaféine.

La solution bouillante séparée de KBr laisse déposer par refroidissement des cristaux incolores d'éthoxycaféine.

Si on chauffe une solution d'éthoxycaféine dans l'acide chlorhydrique étendu, il se fait une décomposition rapide ; il se dégage du chlorure d'éthyle et il se dépose de fines aiguilles d'*hydroxycaféine*. Le reste de cette dernière se dépose lorsqu'on neutralise exactement par l'ammoniaque.

ETUDE PHYSIOLOGIQUE.

L'étude complète de la caféine n'entrant point dans le plan que nous avons adopté pour ce travail, nous nous bornerons à résumer ici les propriétés physiologiques de ce corps pour les rapprocher par la suite des propriétés des corps nouveaux qui font l'objet de notre thèse.

Les auteurs qui se sont occupés de la caféine ont émis sur les propriétés physiologiques de cette substance les opinions les plus opposées. Deux faits ont surtout attiré leur attention : d'une part, des altérations des muscles, un état trouble de la fibre musculaire et une rigidité très marquée des muscles des animaux soumis à l'action de cette substance ; d'autre part, des troubles du système nerveux central.

Cette rigidité musculaire, constatée par tous les expérimentateurs, fut diversement interprétée par eux. Pour les uns, la caféine a une action tétanique évidente ; les autres (Voit, Pratt, Johannsen) admettent que la raideur musculaire est en tout comparable à la rigidité cadavérique et indépendante du système nerveux. La plupart de ces auteurs avaient expérimenté sur des grenouilles.

Schmiedeberg sembla devoir trancher la question en affirmant que ces divergences dans les résultats

venaient de ce que les effets varient suivant qu'on expérimente sur la grenouille verte (rana esculenta) ou sur la grenouille rousse (rana temporiara). La première présenterait surtout du tétanos réflexe, des crampes dépendant du système nerveux, tandis que avec la temporaria on n'obtiendrait guère que de la rigidité musculaire. Le Dr Leblond, qui a repris ces expériences, s'exprime ainsi à ce sujet : « Nous ne sommes pas d'avis ainsi que Schmiedeberg l'a avancé, qu'il y ait une différence d'action de la caféine sur les muscles de la grenouille rousse et sur les muscles de la grenouille verte, car cette différence nous la retrouvons aussi bien chez les animaux d'une même espèce. » Comme on le voit, la question reste pendante. Il est certain que les animaux ont une manière propre de résister à l'action des médicaments, et ce mode de réaction varie non seulement avec les espèces, mais encore avec les individus. N'observons-nous pas chaque jour dans la pratique médicale des sujets présentant pour certains médicaments soit une tolérance remarquable, soit une intolérance absolue et que rien n'explique. L'action de la caféine sur la fibre musculaire est bien démontrée par ce fait qu'on produit la rigidité par le lavage d'un muscle avec une solution de caféine ; l'état trouble de la fibre musculaire est des plus évidents sous le microscope. Mais l'augmentation de l'excitabilité réflexe, l'irradiation des réflexes sont des symptômes propres au système nerveux qui s'observent très fréquemment.

La caféine tient aujourd'hui une place importante en thérapeutique. C'est un puissant tonique du cœur celui auquel le médecin s'adresse dans les cas graves aux dernières périodes des affections cardiaques alors qu'il n'obtient plus aucun effet de la digitale. Et cependant, là comme précédemment, les opinions des auteurs sont absolument discordantes. Nous ne reproduisons point ces opinions que l'on trouve partout, nous bornant à citer le passage suivant de l'excellente thèse de Leblond, qui nous paraît bien résumer le débat: « Les auteurs qui se sont occupés du café prétendent, les uns, qu'il accélère, les autres qu'il ralentit le cœur; ceux qui ne se sont occupés que de la caféine arrivent presque tous à cette conclusion qu'elle ralentit le cœur... Les infusions de thé et de café débarrassées de leur caféine agissent sur le cœur dans un sens inverse à la caféine qui elle, au contraire, tend à le régulariser et à le ralentir. »

Quant à l'action diurétique, il semble qu'il en soit de la caféine comme de la digitale; cette action ne paraît bien marquée que dans les cas où il y a une gêne quelconque de la circulation, c'est-à-dire chez des sujets malades.

Nous terminons ce court aperçu en donnant ici les conclusions générales que le D Le blondmet à la fin de sa thèse:

A dose physiologique:

1° La caféine est un excitant du système nerveux et musculaire.

2° Elle diminue la fréquence du pouls en augmentant l'énergie des battements cardiaques, et augmente la pression sanguine par constriction vasomotrice.

3° Elle fait tomber la température périphérique.

4° Elle n'influe en rien sur la formation ou l'excrétion de l'urée.

A dose toxique :

1° Elle exagère le pouvoir excito-moteur de la moelle, paralyse les nerfs sensitifs périphériques et agit aussi sur le pneumogastrique dont elle diminue l'excitabilité.

2° Elle fait rapidement baisser la pression sanguine par paralysie des vaso-moteurs.

3° Le cœur, chez les animaux à sang froid, se ralentit de plus en plus et s'arrête en systole.

4° Elle a une action tétanisante sur les muscles.

Hydroxycaféine. — Avant d'entreprendre l'étude des dérivés de la caféine, Filehne étudia l'action de ce corps sur les grenouilles. Il constata qu'une dose de 7 milligrammes en injection sous-cutanée produit, chez une grenouille verte de 20 à 25 grammes, une irritation réflexe extrême avec irradiation. L'injection de 12 milligrammes produit un tétanos continu qui ne se dissipe que quatre à six heures après l'opération.

Il put administrer des doses cinq fois plus fortes d'hydroxycaféine (de 10 à 100 milligrammes) sans observer aucun effet. Il fallut arriver à 20 centigr.

pour obtenir des effets analogues à ceux de la caféine, mais atténués.

Filehne fit alors, pour expliquer ces faits, les deux hypothèses suivantes: ou bien la substance avait perdu son efficacité, sa façon de réagir chimiquement sur le protoplasma; ou bien l'introduction du groupe hydroxyl avait fait le corps moins stable, plus décomposable, et par conséquent l'organisme échappait mieux à son action toxique. Filehne s'arrêta à cette dernière hypothèse pour cette raison que, contrairement à la première, elle est confirmée par des faits analogues dans d'autres expériences pharmacologiques; de plus, le fait qu'on parvient à produire des effets toxiques en augmentant la dose confirme encore cette hypothèse.

La *diéthoxy-hydroxy-caféine* obtenue par l'introduction de deux groupes éthoxyl dans la formule de l'hydroxycaféine donne lieu aux mêmes résultats. 100 milligrammes restent sans action sur la grenouille. Filehne n'a pas étudié les effets des doses plus élevées.

Les expériences que nous venons de citer montrent combien l'action de la caféine a été modifiée par l'introduction dans sa constitution anatomique du groupe hydroxyl ou de deux groupes d'éthoxyl combinés à l'hydroxyl. Nous n'insisterons pas davantage sur ces deux corps qui ne nous intéressent que comme corps de transition, et nous arrivons à l'étude de l'éthoxycaféine dont les propriétés physiologiques sont tout autres et permettent de lui

assigner une certaine valeur au point de vue pratique.

Ethoxycaféine. Pour résumer ce qui a trait aux deux corps précédents, nous dirons que leur degré d'activité est très inférieur à celui de la caféine, mais qu'en somme leurs propriétés sont identiques à celles de la subtance dont ils dérivent.

Il en est tout autrement pour l'éthoxycaféine. Sans doute on observe à la suite de l'absorption de ce produit des phénomènes qui attestent ses liens étroits de parenté avec la caféine; mais ces phénomènes sont maintenant au second plan, et dans les expériences de Filehne ce qui attire tout d'abord l'attention ce sont les propriétés narcotiques de l'éthoxycaféine. On retrouve, comme dans les expériences faites avec la caféine, l'augmentation de l'activité réflexe avec irradiation, la rigidité musculaire, l'un de ces phénomènes l'emportant sur l'autre suivant qu'on opère sur telle ou telle espèce de grenouille; mais le premier effet observé, et, il faut bien le dire, le fait dominant dans toutes les expériences pratiquées avec l'éthoxycaféine, c'est la stupeur du système nerveux central, les effets narcotiques suivis bientôt de paralysie.

Nous avons reproduit les expériences faites par Filehne sur la grenouille et qu'il résume très brièvement dans son mémoire.

Expérience I.

Grenouille verte (r. esculenta) de taille moyenne.

2 h. 25. Injection dans l'estomac de 15 milligrammes d'éthoxycaféine en suspension dans de l'eau.

2 h. 35. L'animal a présenté une certaine stupeur; il saute quand on le touche.

2 h. 40. Mis sur le dos, l'animal ne cherche pas à se remettre sur ses pattes, mais il se retourne dès qu'on le touche.

2 h. 45. Paresse dans les mouvements. Les yeux sont à demi fermés.

2 h. 48. L'animal reste sur le dos, même si on l'excite. Pas de mouvements spontanés. Les membres postérieurs étendus reprennent immédiatement leur position naturelle.

3 h. 05. Nouvelle injection de 15 milligrammes d'étoxycaféine.

3 h. 09. Stupeur plus marquée. L'animal reste sur le dos Les membres postérieurs reviennent assez vivement à leur position normale.
Inégalité pupillaire.

3 h. 13. L'animal se déplace quand on l'excite, mais sans vigueur. Il se laisse traîner sans réagir, puis reste sur place.

3 h. 15. Une patte étendue ne se fléchit que quelques instants plus tard. Ce fait ne se reproduit pas.

3 h. 20. Efforts répétés de vomissement. L'animal rend des mucosités incolores et filantes.

3 h. 23. Les deux pattes postérieures restent étendues l'animal étant sur le dos. Il est insensible à de faibles excitations, il fléchit ses pattes si on les pince.

3 h. 25. Mêmes phénomènes. Retard dans la sensibilité.

3 h. 30. L'animal se déplace plus vivement si on l'excite.

3 h. 34. Nouvelle injection de 2 centigrammes. L'animal passe ses pattes sur sa bouche. Stupeur très marquée.

3 h. 37. Les pattes restent étendues ou bien elles se retirent faiblement ou assez longtemps après. L'excitation d'une patte provoque des mouvements dans la patte opposée. L'animal se traîne quand on l'excite.

3 h. 40. Il ne se traîne plus quand on le pince fortement. Respiration faible, parésie des membres postérieurs.

3 h. 45. Parésie plus marquée, pupilles dilatées, quelques rares tentatives de mouvements. Pas de raideur musculaire.

3 h. 56. Nouvelle injection de 1 centigramme. Respiration très faible; paralysie presque complète des membres postérieurs. Quelques mouvements de la tête, du tronc et des membres supérieurs.

Expérience II.

Grenouille rousse (r. temporaria) de taille moyenne, très vigoureuse.

Ligature de l'artère iliaque droite. L'opération faite l'animal a conservé toute sa vigueur et toute sa vivacité.

3 h. 50. Injection dans l'estomac de 20 centigrammes d'éthoxycaféine dans de l'eau.

3 h. 51. Stupeur. Parésie très marquée du membre postérieur gauche. Mouvements dans l'autre membre postérieur. L'animal reste sur le dos.

3 h. 55. L'animal essaie de sauter avec la patte postérieure droite assez énergiquement ; l'autre patte reste inerte ; les yeux sont à demi-fermés.

3 h. 57. Stupeur très marquée. Respiration très faible.

4 h. »». Mouvement dans les deux pattes postérieures. Tentative de saut.

4 h. 02. Rigidité très marquée des membres antérieurs.

4 h. 05. Tentative de saut avec les quatre membres.

4 h. 08. Mouvements. La patte gauche postérieure reste étendue, la droite est à demi fléchie, ses muscles se contractent mieux. Respiration insensible.

4 h. 10. L'animal reste insensible aux plus vives excitations.

4 h. 11. Petits mouvements, toujours plus marqués dans la patte droite, puis mouvements bien nets dans la gauche.

4 h. 12. Mêmes phénomènes, moins les mouvements de la patte postérieure gauche. Tous ces mouvements sont spontanés ; l'excitation la plus vive est impuissante à les produire.

4 h. 13. Petits mouvements dans les quatre membres, mais surtout dans les membres postérieurs.

4 h. 19. L'application d'un courant d'induction sur le membre postérieur droit amène une contraction des deux membres postérieurs.

4 h. 20. Les réophores promenés sur la colonne vertébrale déterminent des contractions dans la région lombaire. Pupille très dilatée.

4 h. 27. Mort apparente. Le réflexe cornéen indique seul que la vie n'est pas éteinte.

4 h. 35. L'animal est mort. Pas de rigidité des membres inférieurs.

Expérience III.

Esculenta de taille moyenne, très vigoureuse.

2 h. 45. Injection dans l'estomac de 0,05 centigrammes d'éthoxycaféine dans de l'eau. Ligature de l'artère iliaque droite.

2 h. 50. L'animal semble un peu engourdi ; il saute avec vigueur quand on le touche légèrement.

2 h. 53-55. Sauts spontanés.

2 h. 56. L'animal saute vigoureusement quand on l'excite, il ne saute pas quand on le touche, et saute quand on le pince.

2 h. 58. Les pattes postérieures étant étendues, l'animal fléchit sa patte droite et laisse la gauche en place. Mouvements de la patte droite quand on étend la gauche ; même résultat après une forte excitation.

3 h. »». Mouvements spontanés dans les deux membres antérieurs et la patte postérieure droite. L'animal reste étendu sur le dos sans essayer de se relever. Le pincement de la patte postérieure gauche produit le réflexe d'extension dans la droite; le pincement de la patte droite produit une raideur tétanique

de tout le corps. Les membres antérieurs sont immobiles et rigides. La piqûre de la patte postérieure droite produit des contractions tétaniques dans ce membre ou dans les deux membres postérieurs et dans les muscles du tronc. Les yeux sont presque fermés.

3 h. 07. L'animal est dans la résolution complète. Le pincement de la patte postérieure gauche produit des contractions musculaires dans la droite, Le pincement de la droite ne produit rien dans la gauche.

3 h. 09. Le pincement des membres postérieurs produit de petits mouvements des membres antérieurs ; les yeux sont complètement fermés, la respiration est faible.

3 h. 12. Paralysie complète. La piqûre du dos provoque quelques contractions des muscles du tronc. Pas de contractions des membres postérieurs avec les excitations les plus vives.

3 h. 15. Raideur très marquée des membres antérieurs on n'en constate pas dans les postérieurs.

3 h. 17. Le pincement de la patte postérieure gauche provoque des convulsions dans la patte droite. Le pincement énergique de la droite ne produit rien dans la gauche.

3 h. 20. Mouvements spontanés dans le tronc et les membres, à l'exception du postérieur gauche. La piqûre ne provoque aucun mouvement. L'œil droit est entr'ouvert.

3 h. 21. Mouvements dans les trois membres comme cidessus, contractions imperceptibles dans le

postérieur gauche. L'œil gauche commence à s'ouvrir.

3 h. 26. Mouvement spontané dans un membre antérieur. Il est sensible à la piqûre.

3 h. 34. Faible mouvement spontané du tronc et des membres postérieurs.

3 h. 40. Le pincement de la patte postérieure droite provoque des contractions des muscles thoraciques. Ces contractions sont bien plus faibles si on pince la patte postérieure gauche.

3 h. 55. La piqûre des membres antérieurs provoque des contractions énergiques des membres thoraciques ; la piqûre des membres postérieurs produit des contractions bien moindres. Les yeux s'ouvrent, les pupilles sont très dilatées.

4. h. 5 Les muscles de la cuisse gauche paraissent être plus durs que ceux de la droite.

4 h. 21. Rigidité très marquée du membre postérieur gauche. Rien dans le membre postérieur droit.

4 h. 26. La respiration est totalement arrêtée ; le thorax est ouvert ; les battements du cœur sont plus lents et plus faibles qu'à l'état normal.

4 h. 33. L'animal est insensible à toute excitation ; le réflexe cornéen est aboli, le cœur continue à battre. La rigidité du membre postérieur gauche est au plus haut degré.

4 h. 46. La section du nerf crural du côté gauche n'a aucune influence sur la rigidité.

EXPÉRIENCE IV.

Esculenta de taille moyenne, très vigoureuse.

3 h. 27. Injection dans l'estomac de 15 centigrammes d'éxthoxycaféine.

3 h. 30. L'animal reste immobile. Si on cherche à étendre ses pattes postérieures, il résiste et les fléchit aussitôt.

3 h. 33. L'animal reste sur le dos sans chercher à se r edresser. Les yeux se ferment.

3 h. 34. L'animal laisse ses pattes postérieures étendues et ne les fléchit qu'un instant après.

3 h. 35. L'animal, surpris par une excitation, essaie de sauter, mais reste sur place.

3 h. 36. Les yeux sont ouverts, la pupille dilatée. Petit saut sur place. L'animal reste sur le dos sans essayer de se redresser.

3 h. 38. Les membres antérieurs sont inertes et un peu rigides. Les membres postérieurs sont sensibles à la piqûre.

3 h. 39. L'animal cherche à s'échapper avec assez d'énergie; quand on lui saisit une patte, il a l'air moins somnolent.

3 h. 40. Saut assez long. L'animal reste sur le dos, la respiration se suspend par instants. Pupille très dilatée.

3 h. 45. Quand on étend une patte postérieure, l'animal la laisse comme on l'a mise, ou ne la retire que lentement; si on l'excite, il semble se réveiller et retire vivement sa patte.

3 h. 46. L'animal saute assez vigoureusement si on l'excite. Petit mouvement spontané. Les membres antérieurs sont le siège de quelques mouvements lents et sans vigueur.

3 h. 49. Saut spontané, respiration normale.

3 h. 52. L'animal, mis sur le dos, reste immobile.

3 h. 53. Effort spontané pour se remettre sur ses pattes; l'animal y parvient après un autre effort.

3 h. 56. Saut spontané.

3 h. 59. Nouvelle injection de 15 centigrammes d'éthoxycaféine dans l'estomac. Plusieurs sauts spontanés.

4 h. 1. Stupeur; yeux à demi-fermés; une patte postérieure étendue n'est fléchie que quelques instants après.

4 h. 3. L'animal reste sur le dos. Il fléchit spontanément un membre postérieur étendu un moment auparavant.

4 h. 5. Si on pique l'animal, il tente de se sauver. Contraction assez énergique et spontanée des membres postérieurs, mais l'animal ne peut sauter. Les yeux sont grands ouverts et la pupille très dilatée.

4 h. 7. La piqûre des pattes postérieures provoque le réflexe d'extension. Petits mouvements spontanés; l'animal revient à sa position naturelle.

4 h 9. Il reste complètement immobile et affaissé, les pattes postérieures étendues, puis il fléchit sa patte droite; la gauche reste étendue malgré les fortes excitations portées sur elle.

4 h. 11. Si on excite les pattes postérieures, on provoque des contractions musculaires sans mouvement.

4 h. 12. Si on pique les deux membres postérieurs, on en provoque l'extension ; l'animal laisse ses pattes étendues.

4 h. 13. L'animal a un peu fléchi sa patte postérieure droite ; si on la pique, il la remet dans l'extension. La sensibilité est conservée sur toute la surface du corps.

4 h. 16. Le réflexe d'extension est très affaibli dans les membres postérieurs.

4 h. 17. La piqûre de la cuisse ne provoque plus le réflexe d'extension qui se produit si on pique la jambe. L'animal reste toujours immobile, les yeux se ferment, la respiration est très faible.

4 h. 20. La piqûre de la jambe ne détermine plus le réflexe d'extension. Paralysie complète des membres inférieurs.

4 h. 25. La respiration semble complètement arrêtée. L'ouverture du thorax montre que la circulation s'opère normalement. Le cœur bat un peu plus lentement que chez une grenouille saine.

Expérience V.

Esculenta de taille moyenne, très vigoureuse.

9 h. 35. Injection dans l'estomac de 15 centigrammes de caféine. Stupeur.

9 h. 37. Le pincement d'un membre postérieur produit

des convulsions dans l'autre membre. Attitude éveillée; respiration diminuée.

9 h. 38. Mouvements spontanés.

9 h. 40. L'animal reste sur le dos. Rigidité des membres antérieurs et postérieurs. Réflexes très marqués quand on touche les membres postérieurs, quand on imprime des secousses à la table.

9 h. 42. La piqûre des membres postérieurs détermine le réflexe d'extension suivi de mouvements convulsifs. La rigidité est générale et très marquée. Attitude affaissée.

9 h. 45. Il ne se produit plus de réflexes. Paralysie et rigidité.

Nous résumons ici en quelques mots les résultats des expériences de Filehne sur les grenouilles :

15 à 30 milligrammes d'éthoxycaféine produisent chez une grenouille verte de 25 à 40 grammes de la stupeur qui apparaît dix à trente minutes après le début de l'expérience. L'animal reste sur le dos, ses réflexes sont diminués, la circulation reste indemne, les battements du cœur sont forts, les pupilles dilatées. La stupeur augmente à mesure que l'absorption se fait. On observe alors *parfois* une augmentation de l'activité réflexe avec irradiation, plus rarement un tétanos réflexe toujours beaucoup moins marqué qu'avec une dose égale de caféine. Puis l'irradiation réflexe disparaît, les réflexes eux-mêmes diminuent progressivement et enfin une paralysie complète s'installe.

Avec la grenouille rousse on remarque d'abord la stupeur du système nerveux central qu'on ne produit pas avec la caféine, puis de la rigidité musculaire comme avec la caféine. On n'observe pas d'irradiation des réflexes ni de tétanos comme chez l'esculenta. Dans les deux cas, le cœur reste ultimum moriens.

La paralysie apparaît :

Au bout de	6 heures et plus	avec éthoxycaféine	1 centigr.
—	1 heure	—	3 centigr.
—	8 minutes	—	20 centigr.

On voit que nos expériences viennent confirmer ces conclusions de Filehne.

Les expériences 2 et 3 ont été faites après la ligature préalable de l'artère iliaque d'un côté. Nous ne saurions dire si nos résultats concordent avec ceux de Filehne, qui a condensé les siens dans une phrase dont le sens est resté impénétrable pour nous, malgré nos longues méditations. Nous exposerons donc simplement les conclusions que nous croyons pouvoir tirer de ces expériences.

Dans les expériences 2 et 3 comme dans les autres, nous notons l'influence narcotique de l'éthoxycaféine. L'animal auquel on a fait ingérer une certaine dose de ce médicament devient somnolent et plus ou moins indifférent aux excitations qu'on lui fait subir. Cette substance paraît donc porter d'abord son action sur les centres nerveux. Si on lie l'artère afférente d'un membre, on constate que, de ce fait,

ce membre est soustrait pour un temps à l'action de l'éthoxycaféine. La contraction musculaire, la sensibilité sont presque normales dans ce membre alors qu'elles paraissent à peu près abolies dans l'autre. Finalement le membre dans lequel la circulation ne se fait plus se paralyse à son tour. Il faut donc admettre, selon nous, que l'éthoxycaféine agit d'abord sur les centres nerveux (somnolence, augmentation, diminution des réflexes); cette action devient de plus en plus sensible à mesure que le médicament est absorbé et détermine en dernier lieu la paralysie. Mais en même temps le poison se répand dans l'économie par les voies circulatoires et va en imprégner les divers éléments. Il paraît probable que l'éthoxycaféine va s'attaquer au système musculaire, modifier sa constitution histologique, amoindrir son élasticité et sa contractilité, et en fin de compte produire souvent une rigidité plus ou moins complète. Cette rigidité apparaît toujours, dit Filehne, un peu avant ou après la mort.

Nous croyons expliquer ainsi les symptômes observés dans le cours des expériences 2 et 3. Le membre sain est plus rapidement frappé parce qu'il est atteint, d'une part, dans son innervation, et que, d'autre part, il a ses muscles irrigués par un sang chargé du produit toxique. L'autre membre subit dès le début le contre-coup des modifications dynamiques survenues dans le cerveau et la moelle, légères d'abord, et qui s'accentuent au fur et à mesure de l'absorption du médicament. Mais ses

muscles gardent intactes leur élasticité et leur contractilité et peuvent toujours obéir à l'influx nerveux.

Dans l'observation 3 les muscles du membre sain sont envahis par la rigidité, alors qu'on n'en observe pas la plus légère trace dans le membre dont l'artère a été liée. Notons en passant que cette rigidité s'est produite chez une grenouille verte avec 15 centigrammes d'éthoxycaféine, alors que 20 centigrammes n'ont pu produire de rigidité des membres postérieurs chez une grenouille rousse de même taille. Chez cette dernière, au contraire, nous avons noté une diminution, puis une disparition complète des réflexes, tandis que l'esculenta avait ses réflexes notablement exagérés.

Filehne a recherché la réaction électrique des muscles des grenouilles soumises à ces expériences en excitant les troncs nerveux par des courants induits. Il constata que les convulsions produites du côté où la ligature a été faite sont normales; dans le membre sain, elles sont lentes, molles comme après l'empoisonnement par la caféine et exigent pour se produire l'emploi d'un courant d'une plus grande intensité.

On retrouve dans ces expériences faites avec l'éthoxycaféine beaucoup des caractères de la caféine. Toutefois la différence est notable et c'est pour la mieux faire ressortir que nous avons fait l'expérience 5 avec la caféine pour l'opposer à l'expérience 4 dans laquelle la même dose d'éthoxycaféine a été

administrée à une grenouille verte de même taille que celle qui a servi à l'expérience 5. La lecture de ces deux expériences est plus démonstrative que tous les commentaires que nous pourrions ajouter; nous n'insisterons donc pas sur ce point.

« Quand on ajoute à la caféine le groupe éthoxyl, l'affinité de ce corps pour le système nerveux central devient plus grande, un peu plus faible pour la substance musculaire. »

Il nous a paru intéressant de vérifier cette assertion de Filehne, et c'est à cet effet que nous avons entrepris de faire les expériences suivantes. Nous avons rappelé au début de ce travail que le lavage d'un muscle avec une solution de caféine en détermine rapidement la rigidité. Nous avons lavé les muscles de la cuisse de plusieurs grenouilles avec une faible quantité de solutions contenant de la caféine ou de l'éthoxycaféine ou du salicylate de soude. Nous avons expérimenté cette dernière substance pour écarter toute cause d'erreur dans l'interprétation des faits. Toutes les solutions étaient identiques et répondaient au type suivant :

Salicylate de soude.	0 gr. 25
Caféine	0 gr. 20
Eau distillée.	3 cent. cubes.

Expérience VI.

Esculenta de petite taille. Lavage des muscles de la cuisse droite avcc quatre gouttes de la solution de caféine.

Lanimal est étourdi, puis la raideur se montre au hout de trois minutes environ. L'animal garde toute sa vivacité, sa respiration est très active. Il se redresse rapidement quand on le met sur le dos.

Une autre expérience a donné les mêmes résultats.

Expérience VII.

Esculenta de petite taille très vigoureuse. Lavage des muscles de la cuisse droite avec 4 gouttes de la solution de caféine à 4 h. 34.

4 h. 35. Plusieurs mouvements spontanés.

4 h. 36. Attitude éveillée, respiration normale, raideur très marquée de la cuisse droite qu'on ne peut plus guère fléchir.

4 h. 37. Mouvements spontanés.

4 h. 39. Parésie du membre postérieur gauche.

4 h. 40. Respiration un peu diminuée.

4 h. 41. Mouvement spontané, la respiration est aussi active qu'à l'état normal. La rigidité envahit les muscles de la jambe.

4 h. 42. Mouvement spontané, attitude éveillée, respiration normale.

4 h. 45. La rigidité s'installe dans les muscles de la cuisse gauche; elle est très marquée dans les membres antérieurs.

4 h. 55. L'animal est complètement raide. La respiration est très diminuée. L'animal est très sensible aux excitations.

Expérience VIII.

Temporaria de petite taille. Lavage des muscles de la cuisse droite avec 4 gouttes de la solution d'éthoxy-caféine à 9 h. 6.

9 h. 7. Plusieurs sauts très vigoureux spontanés.

9 h. 9. L'animal reste un moment sur le dos, puis se relève.

9 h. 10. L'animal reste sur le dos plus longtemps, quelques mouvements spontanés des membres postérieurs. Il se redresse spontanément. La respiration est diminuée.

9 h. 12. L'animal est sur le dos : tentatives impuissantes pour se redresser, puis il se redresse.

9 h. 14. L'animal reste sur le dos, malgré les excitations, quelques mouvements spontanés. Parésie du membre postérieur droit. L'animal ne saute plus, même quand on l'excite.

9 h. 17. Rigidité dans les muscles de la cuisse droite et dans les membres antérieurs. Les yeux se ferment, la respiration est très diminuée.

9 h. 20. L'animal est dans la résolution complète. Parésie de la patte postérieure gauche.

9 h. 26. La rigidité a augmenté dans le membre postérieur droit, elle est également bien nette dans le gauche.

9 h. 50. Même état. La rigidité est plus marquée dans la patte postérieure droite que dans la gauche.

Expérience IX.

Esculenta petite et très vigoureuse.

3 h. 7. Friction des muscles de la cuisse droite avec 4 gouttes de la solution d'*éthoxycaféine.*

3 h. 8. Plusieurs sauts spontanés très vigoureux.

3 h. 11. L'animal continue à sauter fréquemment comme d'ordinaire. La respiration est normale.

3 h. 13. Plusieurs tentatives de saut; la patte droite semble moins vigoureuse et reste étendue.

3 h. 15. La patte droite est paralysée, mais n'est pas raide.

3 h. 16. Mouvements spontanés. L'animal est moins vif, son attitude est affaissée.

3 h. 17. Tentative de saut. Si on fléchit la patte postérieure droite l'animal l'étend quand il essaie de sauter, mais il la laisse étendue. Pas de raideur, la respiration est moins active.

3 h. 20. L'animal reste immobile. Si on l'excite, il fait une faible tentative pour s'échapper. Mouvement spontané. Pas de raideur. L'animal reste sur le dos; la respiration s'interrompt par moments.

3 h. 23. L'animal est complètement affaissé. La rigidité s'installe dans la cuisse droite.

3 h. 25. Saut à la suite de l'excitation vive de la patte postérieure gauche.

3 h. 27. Tentative spontanée de saut. La rigidité de la cuisse droite s'accentue. Mouvement spontané.

3 h. 30. Mouvements quand on excite l'animal. La rigi-

dité de la cuisse droite est de plus en plus marquée.

3 h. 31. Mouvement spontané. La respiration est très faible.

3 h. 34. La cuisse est fixée dans l'extension complète par la rigidité. L'animal reste affaissé, mais répond assez vivement aux excitations.

3 h. 36. Mouvements spontanés. Le membre postérieur gauche est aussi flexible qu'à l'état normal.

3 h. 41. Affaissement complet. La rigidité a envahi les muscles de la jambe droite. Pas trace de rigidité dans l'autre membre postérieur.

3 h. 57. L'animal répond à peine aux excitations les plus vives.

4 h. 8. Même état. Paralysie complète du membre postérieur gauche.

Expérience X.

Esculenta de petite taille, très vigoureuse.

3 h. 39. Friction des muscles de la cuisse droite avec quatre gouttes de la solution suivante :

Salicylate de soude.	0 gr. 25.
Eau distillée.	3 cc.

3 h. 40. Plusieurs sauts très vigoureux.

3 h. 45. Mouvements spontanés, sauts incessants. Suractivité respiratoire très marquée. Respiration presque convulsive.

3 h. 46. Saut vigoureux. Attitude très éveillée. L'animal ne saute pas spontanément, mais la moindre excitation suffit à provoquer plusieurs sauts.

3 h. 50. L'animal, à la suite d'une excitation, s'échappe, il faut courir après lui dans le laboratoire. Il est impossible de le mettre sur le dos.

3 h. 54. L'animal, mis sur le dos, se relève vivement.

3 h. 55. Mouvements spontanés.

4 h. L'animal est moins vigoureux. Il ne saute pas spontanément ; il faut, pour l'y décider, une excitation plus vive. Les sauts sont moins longs, mais la respiration garde les caractères précédents, l'attitude est aussi éveillée qu'avant l'expérience. Si on met l'animal sur le dos, il se redresse avec une grande vivacité.

4 h. 4. Saut spontané très vif.

4 h. 6. —

4 h. 7. Mouvement spontané.

4 h. 8. —

Nous n'avons remarqué, en somme, dans cette dernière expérience, qu'une certaine diminution de l'activité de l'animal avec suractivité respiratoire.

Les expériences 6, 7, 8 et 9 nous montrent que le lavage des muscles a été suivi de rigidité au bout de deux et trois minutes quand nous avons employé la caféine; au bout de onze minutes (temporaria) et seize minutes (esculenta) avec l'éthoxycaféine. Dans les deux expériences faites avec l'éthoxycaféine, les phénomènes musculaires s'accompagnent et sont précédés des symptômes généraux qui caractérisent l'action de cette substance. L'attitude éveillée des animaux soumis à l'action de la caféine contraste

de la façon la plus frappante avec l'affaissement de ceux qui ont été traités par l'éthoxycaféine ; chez ces derniers la rigidité musculaire est précédée par la paralysie.

Ces expériences ont de plus fixé nos idées sur un symptôme qui avait déjà attiré notre attention dans le cours de nos expérimentations antérieures ; nous voulons parler des symptômes respiratoires. Filehne rapporte dans son mémoire qu'il n'a noté aucune action sur la respiration avec des doses de 15 à 30 milligrammes d'éthoxycaféine. Il fait remarquer ensuite que la respiration s'arrête avant les mouvements du cœur. Nos expériences nous ont montré qu'à doses plus élevées l'éthoxycaféine diminue les mouvements respiratoires jusqu'à les rendre insensibles, et cela s'observa dès le début de l'expérience. Enfin, si on se reporte aux expériences 6, 7, 8 et 9, on admettra bien que la quantité de substance active absorbée a été très faible. Or nous voyons que dans les deux cas où nous avons employé la caféine, la respiration a été troublée à peine pendant une minute dans une expérience, tandis qu'avec l'éthoxycaféine la respiration s'affaiblit progressivement au bout d'un temps qui varie de trois à dix minutes. Il n'est d'ailleurs pas surprenant qu'une substance qui agit aussi énergiquement sur le système nerveux central modifie aussi la vitalité du centre respiratoire.

Les expériences 6, 7, 8 et 9 sont donc la confirmation de l'assertion de Filehne. De plus elles nous

permettent de mettre en lumière l'action très marquée de l'éthoxycaféine sur la respiration chez les grenouilles.

Expériences sur le Cobaye, faites par M. le Dr Pineau.

2 SOLUTIONS ONT ÉTÉ EMPLOYÉES.

Solution n° 1.

Ethoxycaféine..........	0 gr. 80.
Salicylate de soude......	1 gr.
Eau distillée...........	Q. S. pour faire 10 c. cubes de solut.

1 centimètre cube de cette solution contient 0 gr. 10 de salicylate de soude et 0 gr. 08 d'éthoxycaféine.

Solution n° 2.

Ethoxycaféine. 0 gr. 40.
Salicylate de soude. 0 gr. 50.
Eau distillée....... Q. S. pour faire
20 c. cubes de solution.

1 centimètre cube de cette solution renferme 0 gr. 025 de salicylate de soude et 0 gr. 02 d'éthoxycaféine.

1re EXPÉRIENCE (23 septembre 1885).

Faite sur un cobaye mâle pesant 542 grammes.

4 h. 20. Injection de 1/2 centimètre cube de la solution n° 2, c'est-à-dire de 1 centigramme d'éthoxycaféine dans la cuisse droite de l'animal et à la face interne.

4 h. 25. Quelques soubresauts.

4 h. 30. Quelques frissons. Accélération du pouls. Légères contractures et convulsions cloniques.

4 h. 35. Commencement d'agitation. L'animal cligne de l'œil. Mâchonnement. Un peu d'opisthotonos.

4 h. 50. Agitation. L'œil est moins vif. Tendance des paupières à se fermer. Mouvements accentués des mâchoires. L'animal se penche à droite et cherche à mordre sa patte, mais la contracture du cou l'en empêche. Il secoue les oreilles et la tête,

4 h. 55. La contracture ayant cessé il se gratte la cuisse injectée. Quand on le fait marcher il traîne sa patte droite qui est contracturée et le force à se rouler en boule.

5 h. 5. L'animal devient plus calme et semble se reposer.

5 h. 15. Émission assez abondante d'urine. L'agitation recommence, sur place d'abord, puis le cobaye trotte dans sa boîte sans éprouver de difficulté à marcher. Il pousse quelques cris de douleur.

5 h 20. Son cou se raidit de nouveau; quelques hoquets. Marche à reculons; fatigue de l'arrière-train sur lequel l'animal se soutient difficilement.

5 h. 30. L'animal reprend un peu de vivacité. Il sent très bien le pincement ou la piqûre d'une épingle. L'œil tend à se fermer.

Pendant cette expérience et les suivantes, un cobaye bien portant et auquel aucune injection n'a

été faite sert de témoin. Il reste blotti dans un coin, se remue de temps à autre, ne laisse pas écouler d'urine. Ses yeux très vifs contrastent avec l'œil entr'ouvert seulement de son voisin.

Pour ne pas attribuer au salicylate de soude certains effets produits par l'éthoxycaféine et bien discerner les symptômes produits par chacun de ces médicaments, nous rapportons ici une expérience faite par le Dr Leblond sur le cobaye avec le salicylate de soude.

Expérience II (Thèse de Leblond) (1).

Cobaye du poids de 332 *grammes.*

5 h. Injection dans la cuisse droite de 0 gr. 25 de salicylate de soude dissous dans 1 centimètre cube d'eau,

Dans les premières minutes qui suivent l'injection, l'animal porte fréquemment la tête du côté de la cuisse piquée. Quelques cris.

5 h. 15. Aucune agitation. L'animal reste blotti dans un coin de sa caisse.

5 h. 23. Il présente moins de vivacité dans les mouvements quand on l'excite.

5 h. 25. L'animal se laisse tourner et retourner avec indifférence et reste à la même place.

5 h. 26. On peut pincer fortement les pattes sans que l'animal manifeste aucune douleur.

5 h. 29. Plus de vivacité et d'entrain.

(1) Caféine. Paris, 1883, p. 29.

5 h. 32. Peu de sensibilité au pincement, davantage à la piqûre avec une aiguille.
5 h. 34. Le pincement provoque de la douleur. La patte injectée est fort peu sensible.
5 h. 42. Même état. L'animal traîne légèrement la patte injectée.
5 h. 53. Même état.

Trois jours après, le cobaye qui a servi à cette expérience se porte admirablement et présente seulement encore un peu d'anesthésie de la patte injectée.

Autant qu'on peut en juger, le salicylate de soude employé seul en injection sous-cutanée ne produit qu'un peu d'anesthésie passagère sans convulsion et ne peut compliquer par sa présence l'action de la caféine.

Expérience III (26 septembre 1885).

Faite sur le cobaye de l'expérience I.

Dès le 24 septembre il ne semblait rien ressentir de particulier. Après trois jours de repos, l'animal est très vif et sensible à toutes les excitations.
8 h. 45. Injection dans le tissu cellulaire de la cuisse gauche (partie externe) de 2 centigrammes d'éthoxicaféine en solution dans 1 centimètre cube d'eau, soit 25 milligrammes de salicylate.
8 h. 50. Légère agitation. Accélération du pouls. L'animal a de l'anesthésie de la patte gauche que l'on peut piquer sans provoquer de douleur,

tandis qu'il retire la patte droite quand on la pique. Clignement des paupières.

8 h. 55. Tremblement général, mais peu accentué. Claquement de dents, accélération du pouls. L'animal cherche à s'échapper de sa boîte. Quelques convulsions. Raideur du cou.

9 h. Quelques secousses. L'animal cherche à se gratter la patte gauche. Émission d'urine.

9 h. 15. Agitation. Mâchonnement. L'animal tourne souvent la tête vers sa patte gauche, mais sans pouvoir l'atteindre, à cause de la raideur du cou. Pouls calme.

9 h. 20. L'animal devient plus calme et reste ainsi.

Expérience IV (28 septembre 1885).

Faite sur le même cobaye qui s'est reposé pendant deux jours et ne se ressent aucunement de l'expérience précédente.

3 h. 30. 2 centigrammes d'éthoxycaféine sont injectés dans la cuisse gauche et 2 centigrammes dans la cuisse droite.

3 h. 32. L'animal se gratte la cuisse gauche et tourne souvent la tête de ce côté. Il pousse quelques cris. Son œil est à demi-fermé. L'arrière-train commence à s'alourdir et semble être le siège de douleurs. Il marche à reculons pendant quelques pas. Convulsions cloniques. Mâchonnement. Œil toujours à demi-fermé.

3 h. 35. L'animal pousse quelques cris et incline son corps à droite. Il remue difficilement les

pattes de derrière. Quelques hoquets. Convulsions plus intenses. Accélération de la respiration. Tremblement général durant 5 à 6 secondes. Faiblesse de la jambe gauche qui semble paralysée et traîne légèrement.

3 h. 40. Émission abondante d'urine.

3 h. 45. Tremblement général durant quelques secondes. Difficulté de la station sur les pattes de derrière, sur lesquelles l'animal se traîne.

3 h. 50. L'animal fait quelques crottes dures. Emission d'urine. Nouvelles évacuations alvines.

4 h. »». Mâchonnement, hoquet, faiblesse de l'arrière-train.

4 h. 5. L'animal se gratte fortement le museau et semble vouloir enlever quelque chose qui l'empêche de voir. Il saute par-dessus sa barrière, se gratte la patte et se secoue fortement, surtout la tête.

4 h. 7. Il tourne sur lui-même une ou deux fois. Crottes abondantes.

4 h. 10. Emission d'urine.

A ce moment, nouvelle injection de 2 centigrammes d'éthoxycaféine.

4 h. 15. L'animal secoue la tête, se gratte le museau et les oreilles.

4 h. 17. Agitation. Tremblement général. Il se gratte le museau et l'œil comme pour en écarter un objet qui le gênerait.

4 h. 20. Il tournoie. Accélération considérable de la respiration.

4 h. 30. Nouvelle injection de 1 centigramme dans la patte droite de devant.

4 h. 40. Accélération encore plus considérable des mouvements respiratoires. L'animal peut à peine se soutenir sur la patte de derrière gauche. Il est très agité et tourne sur lui-même. Hoquets. Mouvements convulsifs.

4 h. 50. Faiblesse des pattes gauches, antérieure et postérieure. Sorte d'hémiplégie passagère. L'animal incline la tête et penche le corps à gauche, côté sur lequel il a peine à se soutenir. Convulsions.

4 h. 55. Il tourne de gauche à droite avec son arrière-train pour centre, s'affaisse souvent et se tient peu de temps levé.

5 h. ». Agitation considérable. L'animal semble mieux se soutenir sur l'arrière-train, les oreilles se dressent. Difficulté à ouvrir les 2 yeux et à rester sur les pattes de derrière. Il cherche à sortir de sa boîte et se lève sur les pattes de derrière. Les pattes de devant semblent contracturées. Quand on le touche, il semble qu'on provoque de la raideur des membres. Tremblement général plusieurs fois répété.

5 h. 5. Hoquet. Quand on pique la patte droite avec une épingle, il se produit une sorte de tremblement épileptoïde dans cette patte seulement; rien dans les autres pattes, même quand on les pique.

5 h. 10. Nouveau hoquet. L'animal reste couché. Mouvements de recul suivis de convulsion. L'œil est toujours à demi-fermé; il se produit du larmoiement. Ptosis et épiphora. Les larmes semblent mêlées à un produit blan-

châtre (chassie). Ce larmoiement dure quelques heures et ne se produit que 1 h. 30 après le commencement de l'expérience.

Expérience V.

30 *septembre* 1885.

Même cobaye.

10 h. 25. Injection dans la cuisse gauche à la face interne de 3 centigrammes d'éthoxycaféine.

10 h. 29. Accélération de la respiration. Evacuations alvines.

10 h. 32. Mâchonnement très violent. Claquement de dents. Il cherche à marcher et à mordre le bois de sa caisse.

10 h. 35. Tremblement général. Contracture du cou. Mâchonnement.

10 h. 37. Faiblesse de l'arrière-train.

10 h. 40. Agitation. L'animal se gratte la cuisse droite, mâchonne fortement et secoue la tête.

10 h. 45. Nouvelle injection de 5 centigrammes d'éthoxycaféine dans la patte gauche. Agitation très vive. L'animal se gratte la patte droite. Secousses convulsives; il se gratte le nez, tourne sur lui-même de gauche à droite. Mâchonnement. Anesthésie légère de la patte gauche qui a reçu l'injection et qu'il faut sans doute attribuer aux 10 centigrammes de salicylate de soude absorbés par l'animal.

10 h. 50. Hoquet. Emission d'urine blanchâtre.

10 h. 55. L'animal se dresse sur ses pattes de derrière; augmentation du tremblement et du hoquet.

11 h. »». Une piqûre à la cuisse gauche provoque des contractions toniques. L'animal écarte les jambes de derrière pour mieux se soutenir. L'œil gauche commence à être larmoyant; rien à l'œil droit. L'animal penche le corps à gauche.

11 h. 10. Accélération de la respiration. Hoquets répétés; l'œil se ferme de plus en plus.

11 h. 15. Faiblesse extrême; l'animal roule plusieurs fois à terre en cherchant à se gratter; il se soutient mal et ne peut garder son équilibre.

11 h. 20. Larmoiement des 2 yeux qui sont presque fermés; l'animal se gratte souvent le nez.

11 h. 25. Il est plus calme et semble dormir. Son larmoiement continue.

Expérience VI.

2 octobre 1885.

Même cobaye.

2 h. 17. Injection dans la cuisse droite de 10 centigrammes d'éthoxycaféine, soit 12 centigrammes de salicylate de soude dans 1 centimètre cube d'eau.

L'animal urine aussitôt; se plaint par de petits cris, se gratte le nez. Mâchonnement.

2 h. 20. Il se gratte la patte qui a reçu l'injection.

2 h. 23. L'œil est hagard; la respiration commence à s'accélérer.

2 h. 25. Claquement des dents. L'œil se ferme peu à peu. Evacuations alvines.

2 h. 27. Patte droite postérieure paralysée et anesthésiée; l'animal la traîne quand il la remue et se soutient à peine dessus.

2 h. 30. Hoquets.

2 h. 32. Il tourne sur lui-même avec beaucoup de difficulté et se soutient mal sur l'arrière-train. Evacuations alvines abondantes. Hoquet. Mâchonnements. Quelques mouvements convulsifs.

2 h. 35. Tournoiement de gauche à droite. Continuation des évacuations qui sont très abondantes.

2 h. 40. Hoquets. L'œil semble encore se fermer et l'animal s'assoupit.

2 h. 55. La paralysie de la patte postérieure droite commence à disparaître. Quelques tremblements. L'œil semble ne pas voir.

3 h. 15. Agitation assez marquée. Tremblement de l'arrière-train seul. L'œil est complètement fermé et larmoyant; il s'écoule un produit blanchâtre avec les larmes.

3 h. 20. Respiration toujours accélérée. Hoquets. Contractures. Emission d'urine. Evacuations répétées.

3 h. 25. Tremblement pendant 8 à 12 secondes. L'animal semble souffrir beaucoup; il tourne sur lui-même. L'œil reste complètement fermé et larmoyant.

3 h. 30. La sensibilité générale n'est pas amoindrie. On laisse l'animal en repos.

3 h. 40. Il devien plus calme.

Mort dans la nuit. L'autopsie ne fut pas faite.

Expérience VII.

(7 *octobre* 1885).

Cobaye mâle du poids de 508 grammes.

1 h. 30. Injection dans la cuisse droite à la partie interne de 8 centigrammes d'éthoxycaféine dissous dans 1 centimètre cube d'eau tenant en dissolution 10 centigrammes de salicylate de soude

Immédiatement, accélération de la respiration, hoquets, légères secousses; malgré cela l'animal reste tranquille.

1 h. 33 Sensibilité non abolie. Mâchonnement très violent. Clignement d'yeux.

1 h. 37. Emission d'urine. Pendant la marche les pattes de derrière s'écartent et semblent affaiblies.

1 h. 40. L'animal se gratte le museau, les oreilles et les yeux comme pour se débarrasser d'un objet qui le gênerait. Il se dresse pour cela sur ses pattes de derrière qui le soutiennent mal. Il tourne sur lui-même.

1 h. 45. Parésie de plus en plus nette du train postérieur.

1 h. 50. L'animal se gratte le museau et les yeux qui commencent à être moins ouverts,

1 h. 51. Agitation. L'animal marche, tourne deux ou trois fois sur lui-même, les pattes de derrière toujours très écartées pour garder l'équilibre.

1 h. 53. Emission d'urine. L'œil se ferme de plus en plus et commence à larmoyer. Très grande agitation de l'animal. Accélération de la respiration. Sensibilité obtuse quand on pique l'arrière-train avec une aiguille.

1 h. 55. L'agitation continue. Tremblements. Contractions toniques des pattes de derrière qui sont dans l'extension.

Accélération de la respiration et des battements cardiaques qui sont aussi plus violents. Hoquets.

Le larmoiement augmente et l'œil se ferme de plus en plus.

2 h. »». Convulsions. Mouvements de recul.

2 h. 10. Convulsions. Contractions tétaniques.

2 h. 15. L'animal est insensible aux excitations. Il semble ne pas sentir quand on le pique.

2 h. 45. Emission d'urine. Quelques instants de repos.

2 h. 55. L'agitation recommence. Tous les quarts d'heure l'animal est plus agité ; dans l'intervalle il est somnolent et semble s'assoupir.

La sensibilité est revenue, il y a même un peu d'hyperesthésie.

3 h. 30. Cris, l'animal tremble et semble souffrir beaucoup chaque fois qu'on le touche. Le contact seul détermine des convulsions cloniques.

3 h. 40. L'œil est presque fermé, hoquets.

3 h. 50. L'œil est complètement fermé et larmoyant; il en sort à l'angle interne un liquide blanchâtre, hoquets, convulsions toniques et cloniques ; agitation très grande. La lumière

semble incommoder l'animal, il la fuit et se blottit dans un coin, tournant le dos au jour.

4 h. »». Il cherche à se dresser sur ses pattes de derrière qui le soutiennent mal; il retombe à terre.

4 h. 10. Très grande agitation. L'animal marche très vite et secoue la tête. Hoquets. Il se gratte beaucoup, se secoue, puis se calme un peu et semble s'endormir. Le pouls devient plus calme.

4 h. 25. Il se dresse subitement sur ses pattes de derrière et se gratte.

5 h. »». Grande agitation, cris, photophobie; l'animal se cache dans les coins, les yeux fermés et larmoyants.

Il continue à avoir des alternatives de repos ou de somnolence et d'agitation qui va en diminuant.

Le lendemain matin il semble un peu ahuri, mais cependant mange et se porte bien.

Expérience VIII.

Même Cobaye.

2 h. »». Injection dans la cuisse droite de 3 centigrammes d'éthoxycaféine.

L'animal semble avoir de l'hypéresthésie. Quelques contractures des pattes postérieures, mâchonnement, émission d'urine, frissons légers, faiblesse de la patte droite.

2 h. 15. Cris, mouvements de recul, difficulté de la marche, hoquets.

2 h. 10. Seconde émission d'urine, mâchonnement, paresse considérable de la patte droite, accé-

lération des battements du cœur et de la respiration.

2 h. 15. Evacuations alvines solides, quelques spasmes des pattes postérieures. L'animal se gratte furieusement la patte injectée qui est très douloureuse.

2 h. 19. Nouvelles évacuations alvines.

2 h. 20. L'animal se gratte le museau; l'œil commence à être humide; secousses convulsives générales; horripilation du cou; mouvements de rotation très vifs. Paresse de plus en plus grande des membres postérieurs sur lesquels l'animal peut à peine se tenir.

2 h. 25. L'animal tourne sur lui-même, se gratte les reins et tombe sur le flanc quand il veut se dresser sur ses pattes de derrière.

3 h. 05. Seconde injection de 5 centigrammes d'éthoxy-caféine.

3 h. 10. Mâchonnement, claquement des dents, contracture, émission d'urine.

3 h. 15. Agitation; raideurs du cou, poils hérissés; il est impossible à l'animal de se dresser sur ses pattes de derrière.

3 h. 25. Apparition d'une sécrétion blanchâtre dans l'angle interne des yeux. Les yeux tendent à se fermer; les paupières semblent paralysées, accélération de la respiration.

3 h. 30. Emission d'urine, les pattes de derrière s'écartent, elles sont frappées de paralysie; hoquets.

3 h. 35. Respiration toujours accélérée. Les yeux sont complètement fermés même quand on excite

l'animal ; somnolence ; il semble dormir quand on le laisse au repos, mais dès qu'on le touche il se produit des convulsions cloniques avec claquement des dents, tremblement général pendant 30 à 60 secondes.

Le lendemain l'animal semble ne pas se ressentir de l'expérience. Il meurt 13 jours après.

Comme complément de ces expériences conduites par le Dr Pineau avec un soin qui lui fait honneur, nous citerons les réflexions qu'elles lui ont inspirées. Voici en quels termes s'exprime le Dr Pineau :

« Après l'administration chez le cobaye de doses d'éthoxycaféine variant de 1 centigramme à 8 centigrammes, voici ce que nous avons remarqué : l'action sur le cœur et la respiration se produit immédiatement. Au bout de 10 à 15 minutes on voit s'installer une parésie très nette du train postérieur. Des urines très abondantes sont émises au bout de 20 minutes. A ce moment l'animal commence à être agité. L'œil tend à se fermer, il devient larmoyant et sécrète un produit blanchâtre provenant sans doute des glandes de Meibomius. Le larmoiement persiste très longtemps et les paupières semblent paralysées, car l'animal a beaucoup de difficultés à ouvrir l'œil quand on l'excite. En outre, nous avons presque toujours observé des évacuations alvines considérables, trente minutes environ après le début de l'expérience ; enfin l'animal a des hoquets.

« La dose toxique chez le cobaye est 9 à 10 centigr.

d'emblée : la mort survient au bout de 20 heures environ. La dose toxique est donc à peu près 20 à 25 centigrammes par kilogramme du poids du corps. L'action est immédiate et les doses d'éthoxicaféine ne s'accumulent pas, puisque nous avons pu donner pendant plusieurs jours de suite au même animal des quantités assez considérables du médicament.

« En résumé, ce qui nous a le plus frappé, avec l'action diurétique, c'est l'action sur le releveur de la paupière supérieure qui semble paralysé, et celle sur la sécrétion des glandes de Meibomius et lacrymales. »

On voit que le Dr Pineau, qui ne connaissait pas le travail de Filehne, n'a pas été frappé par les propriétés hypnotiques de l'éthoxycaféine. En lisant ses expériences, nous avons remarqué la constance d'un fait sur lequel nous nous permettrons d'attirer l'attention du lecteur.

Il faut, croyons-nous, distinguer deux périodes dans les effets observés à la suite de l'injection d'éthoxycaféine chez le cobaye, à dose suffisante : d'abord, une période d'excitation caractérisée par de l'agitation, des convulsions, des contractures; puis une seconde période pendant laquelle, à la suite de la disparition plus ou moins complète des phénomènes précédents, l'animal « est somnolent et semble s'assoupir », suivant l'expression même du Dr Pineau. Les convulsions et la raideur musculaire, même après section des nerfs, ont été notées par Filehne chez le lapin.

Nous reproduisons ici une expérience de Filehne qui met bien en lumière les propriétés narcotiques de l'éthoxycaféine.

« On a administré, le 8 juin 1882, 20 centigrammes d'éthoxycaféine en suspension dans l'eau et au moyen d'un cathéter à un lapin sauvage, méchant et bien portant. L'animal a préalablement bien mangé. Pas de symptômes marquants.

Le lendemain on en a administré 50 centigrammes.

Quinze ou vingt minutes après, alors que l'animal était occupé à manger, il devint évidemment moins vif.

Vingt-cinq minutes après l'injection il cesse de manger, baisse la tête comme s'il s'endormait et baisse ses paupières. Les deux tiers de ses yeux sont fermés. Les jambes glissent, et aussitôt que le menton touche le parquet il s'éveille comme un homme qui s'endort successivement. Il quitte sa place, s'en va dans un coin, se couche à moitié et s'endort de nouveau. Effarouché, il s'éveille, court et saute comme à l'état normal. Quand on lui donne de la nourriture il mange, mais s'endort encore une fois avec abaissement de la tête, les paupières baissées aux deux tiers, les jambes glissant.

Il se passe ainsi cinq heures. Parfois l'animal se réveille et reprend son état normal. Qu'on siffle ou qu'on le touche, il s'éveille toujours prêt à manger et s'endormant toujours.

Six heures après il est beaucoup plus vif, mais toujours tranquille, il se couche à moitié,

De cette manière il se remet et le lendemain il est aussi sauvage qu'il l'était avant.

L'augmentation des réflexes ou le tétanos comme le présentent les lapins après l'administration de doses analogues de caféine ne s'observaient jamais chez cet animal.

L'introduction du groupe éthoxyl paraît ainsi modifier l'action de la caféine chez les mammifères en déterminant son action narcotique sur le cerveau et peut-être aussi sur la moelle épinière. »

Quant à l'action de l'éthoxycaféine sur la tension sanguine et sur les battements du cœur, Filehne, après une série d'expériences faites sur des lapins, conclut qu'elle est identique à l'action de la caféine, seulement la caféine agit à doses moins élevées, « ce qu'on peut attribuer en partie à ce qu'elle s'absorbe plus facilement. »

Pour compléter cette étude physiologique de l'éthoxycaféine, nous résumons les faits observés par Filehne à la suite de son administration à des hommes en bonne santé âgés de 22 à 38 ans :

15 à 20 centigr. Pas d'effets sensibles.

20 à 50 centigr. Augmentation de la tension artérielle, même fréquence du pouls qu'à l'état physiologique. On note des écarts de 2 à 6 pulsations. Coloration du visage et un peu de sueur durant 1 à 4 heures. « Avec cela une sensation subjective de bien-être, un désir de se reposer, de ne rien faire souvent bien long et bien prononcé. »

Parfois perception subjective des battements du cœur.

50 à 75 centigr. Vertiges. Céphalalgie quelques heures après l'ingestion de 75 centigr.

Effets hypnotiques :

10 à 50 centigr. Sommeil un peu plus profond que d'habitude la nuit suivante ; bien-être le lendemain.

Doses plus élevées. Sommeil inquiet ; abattement le lendemain.

ÉTUDE CLINIQUE.

« Il vaut sans doute bien la peine d'employer ce remède (l'éthoxycaféine) dans les cas de migraine, mais d'abord chez les personnes chez lesquelles la caféine a donné antérieurement de bons résultats; on peut bien espérer que l'éthoxycaféine en donnera encore de meilleurs. »

Telle est la phrase par laquelle le professeur Filehne termine son très remarquable mémoire, ouvrant ainsi la voie aux recherches des cliniciens. Par malheur, les migraineux, si nombreux partout, sont rares à l'hôpital; nous avons pu nous en convaincre depuis quatre mois que nous nous occupons de ce sujet. Pressé par les circonstances, mal servi par le hasard, ce collaborateur de tout le monde, comme on l'a dit, nous avons le regret de ne pouvoir rapporter ici qu'un nombre très restreint d'observations assez disparates. Toutes ont été prises dans le service de notre maître M. le Dr Dujardin-Beaumetz. Nous ferons suivre ces observations des réflexions qu'elles nous ont inspirées.

Observation I (recueillie par le Dr Pineau).

F... (Jean), 52 ans, carrier, constitution forte; entré le 10 octobre 1885, salle Chauffard, lit n°3, à l'hôpital Cochin.

Cet homme est entré à l'hôpital pour un zona. Santé habituellement excellente; il n'a jamais eu d'autres maladies qu'une pleurésie gauche à 9 ans. Marié, père de 13 enfants, tous en bonne santé et dont le dernier est âgé de 14 ans.

5 octobre. Il ressent des douleurs vagues dans le côté droit au niveau des premières fausses côtes, douleurs qui s'accentuent bientôt et se propagent vers la colonne vertébrale et la ligne blanche.

Le 9. Douleur très violente. Apparition d'un groupe d'herpès sur le trajet d'un nerf intercostal, éruption très discrète et localisée dans un espace grand comme la main siégeant au niveau de l'angle formé par les fausses côtes.

Le 10. Le malade est admis à l'hôpital. Chlorhydrate de morphine en injection sous-cutanée. Badigeonnage de collodion sur les vésicules d'herpès.

Le 16. Depuis son entrée, le malade souffre beaucoup, la morphine ne calme pas ses douleurs et il ne peut pas dormir. Il prend à 2 heures de l'après-midi 1 gramme d'éthoxycaféine en cinq paquets, à une demi-heure d'intervalle.

Le 17. Le malade n'a rien ressenti de particulier après les trois premiers paquets ; les deux derniers lui ont fait éprouver une sensation de cuisson violente à l'épigastre. Il s'est endormi vers minuit et a dormi pendant une partie de la nuit, mais la douleur n'a pas été calmée. Il a mangé et s'est levé comme à l'habitude pendant et après l'action du médicament. Il n'a rien éprouvé du côté de la respiration ni du cœur.

Le besoin d'uriner s'est fait sentir plus souvent que d'habitude. Le malade s'est levé quatre fois dans la nuit pour satisfaire ce besoin. Il a rendu dans les 24 heures

environ 3 litres d'urine, c'est-à-dire le double de ce qu'il rend habituellement. L'urine est claire et normale.

Le 17. A partir de 2 heures, 1 gramme d'éthoxycaféine en 5 paquets dans du pain azyme.

Le malade a un peu dormi ; le médicament n'a en rien troublé ses fonctions, mais il a encore éprouvé après l'ingestion des deux derniers paquets une sensation de brûlure à l'estomac.

Le 18. Le malade a rendu 2 litres 1/2 d'urine claire, à réaction légèrement acide.

Même dose d'éthoxycaféine produisant les mêmes symptômes. La sensation de brûlure à l'épigastre dure une ou deux heures. Le sommeil est ce jour-là moins long et un peu agité.

Le 19. 2 litres 1/2 d'urine. L'éthoxycaféine, n'ayant eu aucune action sur le zona, est supprimée.

Observation II (recueillie par le Dr Pineau).

G... (Mathilde), 39 ans, entrée le 11 octobre, salle Blache, à l'hôpital Cochin, pour une fausse couche datant de 3 semaines.

Fièvre typhoïde à 9 ans. Angine diphthéritique à 12 ans.

Mariée à 21 ans, elle a d'abord 2 enfants dont l'un est mort en nourrice, elle ne sait comment. Elle se remarie à 35 ans ; un an après elle a un enfant qui meurt de convulsions en nourrice, puis un second enfant qu'elle nourrit au sein et qui a aujourd'hui 20 mois. Elle avait aussi nourri le premier enfant du premier mariage.

Elle a eu il y a quelques années un peu d'asthme et une pleurésie.

Elle a toujours été bien réglée ; mais depuis son second mariage avec un ouvrier, cette femme a subi des privations et a eu des émotions violentes.

Pendant les 6 mois de sa dernière grossesse elle est devenue très faible et très anémique. Elle a des vertiges, sa vue se trouble parfois, surtout dans le décubitus dorsal, parfois aussi elle a des accès de surdité; enfin cette femme est extrêmement nerveuse.

Cette grossesse s'est terminée il y a trois semaines par une fausse couche et, depuis, les symptômes ont augmenté. Pertes abondantes.

La malade allait bien il y a huit jours, quand elle commit l'imprudence de se lever et de faire un savonnage. Immédiatement après, elle fut reprise d'hémorrhagies qui n'ont diminué que depuis son entrée à l'hôpital.

Jusqu'à sa fausse couche, elle n'avait jamais eu de maux de tête ni de migraines. Elle se plaint encore de battements de cœur que la moindre émotion suffit à provoquer, par exemple, quand on s'approche d'elle.

Depuis sa fausse couche, elle a une céphalalgie assez violente qui siège dans toute la tête, sans localisation; ce mal de tête augmente quand elle est sur le point de manger ou quand elle va perdre du sang.

L'appétit est conservé, toutes les fonctions s'accomplissent bien.

19 octobre. La malade prend à partir de trois heures du soir 0, 50 centigrammes d'éthoxycaféine en cinq paquets à une demi-heure d'intervalle. Les premiers paquets ne produisent rien de particulier, mais après le quatrième et le cinquième, surviennent des nausées et envies de vomir. Les nuits précédentes, la malade devait prendre une pilule d'opium pour dormir. Après l'inges-

tion d'éthoxycaféine, elle a dormi une partie de la nuit, mais son sommeil a été troublé par des cauchemars. Il est vrai que la malade avait eu des cauchemars les nuits précédentes.

Le 20. La malade est restée plongée dans un état de somnolence pendant toute la matinée et a encore dormi de midi à deux heures. Ses yeux lui semblent moins lourds depuis le réveil du matin et sa tête plus dégagée. En somme, l'éthoxycaféine lui a procuré un sommeil un peu agité et une légère amélioration.

La malade, constipée d'habitude, a éprouvé le besoin d'aller à la garde-robe.

1.800 cc. d'urine dans les 24 heures. La malade n'a constaté aucun changement dans la quantité d'urine émise et n'a pas éprouvé plus souvent le besoin d'uriner.

Dans l'après-midi , elle prend 0,60 centigrammes d'éthoxycaféine en 4 paquets.

Les deux premiers, administrés avant le dîner n'ont rien produit d'anormal.

Après le dîner, deux vomissements alimentaires. La malade a éprouvé une sensation de brûlure à l'épigastre comme hier et a eu des nausées après les deux derniers paquets.

Le 21. Etat nauséeux depuis le réveil. La malade a un peu dormi d'un sommeil troublé par des cauchemars. Elle semble très déprimée et ne veut plus prendre du médicament.

Urines du 20 au 21 : 1.500 cc.

La quantité d'urine a diminué.

Observation III

(Recueillie par le Dr Pineau).

T... (Augustine), 35 ans, domestique, entrée le 5 septembre 1885, salle Blache, lit n° 3.

Entrée à l'hôpital pour des douleurs dans les reins remontant à 4 ans.

Fièvre typhoïde à forme cérébrale à 18 ans, dont elle a bien guéri. Variole à 22 ans. Apparition des règles à 18 ans, dans le cours de sa fièvre typhoïde, puis les règles ne paraissent plus pendant deux ans. Depuis l'âge de 20 ans, elles reviennent d'une façon très irrégulière : la malade reste parfois 18 mois sans rien voir.

Il y a environ 4 ans, cette femme a été opérée d'un kyste de l'ovaire, par le professeur Le Fort, à l'Hôtel-Dieu, opération pour laquelle elle est restée quatre mois à l'hôpital, dont deux mois au lit. Après cette opération elle fut prise de faiblesse dans les jambes et de douleurs sourdes dans les reins ; depuis cette même époque ses jambes enflent pendant la marche ou la station debout. Loin de diminuer, ces accidents n'ont fait qu'augmenter et l'ont forcée à entrer à l'hôpital. De plus, elle souffre beaucoup du ventre où l'on sent encore une tumeur.

Cette femme n'avait jamais eu la migraine, quand, le 16 octobre, elle ressentit subitement une violente céphalalgie en se relevant, après s'être baissée pour ramasser quelque objet. Elle compare cette douleur à un coup de marteau qu'elle aurait reçu sur le front. Cette céphalalgie occupe toute la partie antérieure du crâne, mais semble se localiser sur le front et être plus violente encore au-dessus des arcades orbitaires. Cette migraine est plus

particulièrement forte le matin vers 6 ou 7 heures ; la vision est alors un peu obscurcie. La malade ne peut reposer la nuit, que si l'on a soin de lui faire sur les trois heures du soir une piqûre de morphine.

20 octobre. La malade prend 0, 50 centigrammes d'éthoxycaféine en cinq paquets, enrobés dans du pain azyme et à une demi-heure d'intervalle.

Les premiers paquets sont pris sans que la malade ressente rien d'anormal, mais les deux derniers sont mal supportés. Ils déterminent une sensation de cuisson très intense au niveau de l'épigastre : « c'est comme si on avait avalé du vitriol, » dit la malade. Cette sensation ne dure que une heure ou deux.

Vers six heures et demie du soir, nausées et enfin vomissements bilieux.

Cette malade est habituellement constipée. Le 19 octobre, une bouteille d'eau de sedlitz le matin et un lavement à la glycérine le soir, sont restés sans effet. Le 20 au matin, 30 grammes d'eau-de-vie allemande n'ont produit aucun résultat. Dans la soirée, vers 4 heures, après l'ingestion de l'ethoxycaféine, la malade a eu deux selles solides.

Ordinairement, elle ne peut dormir ; ce soir-là, elle dort de 8 heures à 11 heures, puis se réveille pour vomir. Elle dort encore dans la matinée du 21, plutôt plongée dans la somnolence à cause du bruit qui se fait dans la salle. Le sommeil a été agité, troublé par des cauchemars que la malade n'éprouve pas d'habitude. Ces cauchemars, affectant un caractère érotique, se sont reproduits identiques au deux fois qu'on lui a donné l'éthoxycaféine. Ils ne semblent pas dus à une disposition particulière de l'esprit de la malade.

Elle est au bord de la Seine avec deux élèves du service qui veulent attenter à sa pudeur ; elle les repousse et les noie. Ces cauchemars ont accompagné le sommeil du soir et du matin.

La brûlure à l'épigastre s'est fait sentir avant et après le dîner.

La quantité d'urine est moindre que d'habitude et la malade a uriné moins souvent. Elle a rendu en 24 heures 1.300 cc. d'urine claire et normale.

Le 21. La malade prend une deuxième dose d'éthoxy-caféine, soit 60 centigrammes en quatre paquets,à partir de 3 heures du soir.

Dès le premier paquet, les vomissements se sont produits. La malade n'a pas dîné, a peu dormi. Elle a eu de la somnolence dans la matinée du 22, comme la veille, avec les mêmes cauchemars. Cinq ou six vomissements.

Le 22. Elle n'a pas vomi son déjeuner, mais elle a des nausées.

Quantité d'urine du 21 au 22 : 1.250 cc.

Observation IV

(Rédigée par le sujet et communiquée au Dr Pineau).

C..., externe de M. le Dr Dujardin-Beaumetz, issu d'herpétiques, herpétique lui-même. A des migraines depuis son enfance; elles sont violentes et ont persisté jusqu'aujourd'hui, en prenant un caractère d'intensité de plus en plus marqué. Les accès sont périodiques. Ils reviennent d'abord tous les deux ou trois mois, puis tous les mois. Cette aggravation semble due à la vie confinée que mène le malade.

Il y a 2 ans, cette migraine s'est compliquée de fièvres

intermittentes. A cette époque, quelques doses de sulfate de quinine ont été prises, et loin de calmer l'accès de migraine,elles ne produisaient que des vomissements excessifs, incoercibles, ainsi qu'une céphalalgie tenace qui se manifestait quand l'action du médicament avait cessé.

Aujourd'hui, les accès de migraine surviennent brusquement le matin, à jeun,sans aucun prodrome. Pendant une à deux heures, il est impossible au malade de se guider pour marcher, tellement le sens de la vue est atteint. Puis, tout d'un coup, la vue revient et une céphalalgie, d'abord légère, n'occupant sur le crâne aucun point précis, puis sourde et continue, s'installe progressivement. Elle s'accompagne d'un état de malaise général avec apyrexie complète; le pouls est faible et lent. Des nausées légères se montrent au bout de quelques heures. La céphalalgie du début est remplacée par des pointes névralgiques orbitaires se manifestant au moindre mouvement des yeux et un point frontal.

C'est dans ces conditions que l'éthoxycaféine a été expérimentée. L'accès traité ainsi a été des plus violents. Le médicament a été pris au moment des éblouissements, à la dose de 1 gramme en deux cachets,à une demi-heure d'intervalle.

Au bout d'une heure, la vue s'est rétablie, mais aussitôt sont survenues les nausées qui ont duré pendant trois quarts d'heure. Celles ci ont fait place à un malaise général accompagné de frissons. A ce malaise, a succédé un assoupissement plutôt qu'un véritable sommeil, sans aucun cauchemar et qui a duré deux heures. Au réveil,un malaise vague a persisté sans qu'il fût pos-

sible au malade de dire où ni comment il souffrait. La céphalalgie avait entièrement disparu et sans être suivie de névralgie orbitaire, comme cela s'observait toujours dans les accès précédents.

Trois heures après, alors que la malade se livrait à un travail assez absorbant, l'état nauséeux a reparu, mais il ne s'est pas produit de vomissements.

Tout semblait terminé, car l'appétit avait reparu lorsque, vers 8 heures du soir, une céphalalgie violente se déclara, mais avec des caractères complètement opposés à ceux des douleurs habituelles. Au lieu d'être sourdes, les douleurs étaient lancinantes, plus généralisées avec un maximum vers l'occiput, douleurs analogues à des coups de marteau; elles ont persisté pendant 5 heures. Le lendemain, au réveil, rien de spécial.

Par malheur, l'essai ne fut pas renouvelé. Il en fut de même pour deux docteurs migraineux qui voulurent bien essayer sur eux l'action du médicament préconisé par Filehne.

Le premier, migraineux et dyspeptique, prend dans un cachet 50 centigrammes d'éthoxycaféine. Sa migraine se dissipe, mais il reste dans un état d'agitation, d'énervement qu'il compare aux effets produits par l'ingestion d'une quantité trop abondante de café.

Le second se traitait habituellement par le guarana, dont il ressentait de bons effets. Le 18 mars 1886, il éprouve assez vaguement les premiers symptômes d'un accès de migraine et prend 50 centigrammes d'éthoxycaféine en suspension dans un verre d'eau. L'amertume du médicament lui est désagréable, mais il ne ressent aucune douleur à l'estomac. Au bout de dix minutes environ surviennent des vertiges et des nausées, puis la

migraine disparaît, mais est remplacée par un état mal déterminé et presque aussi désagréable.

RÉFLEXIONS.

Observation I. — Nous y voyons le malade dormir sous l'influence de 1 gramme d'éthoxycaféine en 5 paquets, malgré les vives douleurs causées par un zona. Les injections de morphine s'étaient montrées impuissantes à procurer le sommeil au malade. La polyurie est très marquée. Enfin, le malade a des douleurs à l'estomac après l'ingestion du médicament. Les propriétés hypnotiques de l'éthoxycaféine sont confirmées par cette observation; en revanche, on remarque que ses propriétés analgésiques sont nulles.

Observation II. — A notre avis, cette observation ne peut pas être considérée comme un cas de migraine. Nous n'avons pas de renseignements sur les antécédents héréditaires de la malade. Dans ses antécédents personnels, on trouve des accès d'asthme qu'on pourrait peut-être invoquer en faveur d'un tempérament arthritique. Mais cette femme a pour la première fois des douleurs de tête à 39 ans. Ces douleurs semblent avoir été à peu près continues, n'avoir point affecté la forme d'accès, ne s'être point accompagnées de troubles du côté de l'estomac; enfin, elles n'ont aucune localisation. D'autre part, cette malade est très nerveuse; ses

maux de tête coïncident avec une anémie profonde. L'existence de cette femme semble avoir été faite, pendant quatre ans, de privations et d'émotions pénibles. Une fausse couche accompagnée de pertes abondantes, vient achever le tableau. Pour toutes ces raisons, nous nous refusons à admettre chez cette malade « une migraine d'origine anémique » et nous considérons cette observation comme un de ces cas de céphalée si fréquents chez les anémiques.

Cette observation est intéressante néanmoins. L'insomnie, due sans doute à l'anémie cérébrale, était combattue par l'opium qui congestionnait l'encéphale ; il semble que l'éthoxycaféine ait agi par le même mécanisme. Nous voyons, en effet, que Filehne a noté de la rougeur du visage et des sueurs chez les sujets auxquels il avait administré 20 à 50 centigrammes d'éthoxycaféine. Il semble donc que ce médicament pourrait trouver son emploi dans des cas analogues. Dans cette observation, l'action hypnotique s'est produite avec 50 centigrammes, dose de moitié moins forte que dans l'observation précédente. Nous remarquons encore les douleurs d'estomac qui, le second jour, sous l'influence d'une dose un peu plus élevée, prennent une plus grande intensité et s'accompagnent de vomissements. Enfin, notons l'état de dépression de la malade que Filehne signale également après l'administration de doses supérieures à 50 centigrammes.

La quantité d'urine est diminuée.

Observation III. — Nous trouvons dans cette observation les caractères assez nets de l'accès de migraine. 50 centigrammes d'éthoxycaféine produisent un sommeil troublé par des cauchemars. Quant aux évacuations alvines qui se sont produites peu de temps après l'ingestion de l'éthoxycaféine, nous pensons, malgré les expériences du Dr Pineau sur le cobaye, que les 30 grammes d'eau de-vie allemande pris dans la matinée ne sont pas tout à fait étrangers à cette victoire remportée sur une constipation opiniâtre. Nous cherchons vainement dans les autres observations l'action purgative de l'éthoxycaféine ; nous trouvons à peine quelques légères coliques qui ne sont pas suivies d'évacuations. Il semble que l'accès de migraine n'ait guère été influencé par le médicament. En revanche, le malade a souffert de l'estomac, et le second jour, sous l'influence d'une dose plus élevée, les nausées et les vomissements réapparaissent avec une intensité déplorable. La quantité d'urine est diminuée.

Observation IV. — Très intéressante au point de vue spécial qui nous occupe. Nous y voyons un violent accès de migraine profondément modifié dans sa marche. Les douleurs sont abrégées, les névralgies orbitaires qui font suite à la céphalalgie sont supprimées; enfin, l'amélioration est telle que le malade peut se livrer dans l'après-midi à un travail très sérieux. Puis nous assistons dans la soirée à un retour offensif du mal, mais il a revêtu des allures

toutes différentes et pour ainsi dire méconnaissables.

Malgré la dose très élevée (1 gramme en 2 fois), le malade n'a pas ressenti de douleur à l'estomac. L'effet hypnotique a été peu marqué (assoupissement pendant deux heures). L'observation ne fait pas mention de la quantité d'urine émise.

Les observations qui précèdent marquent la phase des recherches, des tâtonnements dans l'application thérapeutique de l'éthoxycaféine. Le médicament insoluble est administré en cachets ou en suspension dans de l'eau. Les doses varient de 50 centigrammes à 1 gramme, pris en plusieurs fois

L'absorption du médicament prescrit sous cette forme se fait bien, car l'éthoxycaféine est soluble dans l'acide chlorhydrique très étendu. M. le docteur Dujardin-Beaumetz pensa néanmoins qu'il y aurait avantage à prescrire l'éthoxycaféine en solution et à lui associer du chlorhydrate de cocaïne pour combattre les douleurs d'estomac causées par ses propriétés irritantes. Dès lors, l'éthoxycaféine est administrée sous la forme suivante :

Ethoxycaféine,	0	gr. 25
Salicylate de soude,	0	25
Chloraydrate de cocaïne,	0	10
Eau de tilleul,	60	00
Sirop de capillaire,	20	00

Nous allons citer l'observation d'une migraineuse qui fut soumise à cette médication :

Observation V (personnelle).

C... (Marie), 26 ans, employée dans une fabrique de conserves alimentaires, entrée à l'hôpital Cochin, le 21 février 1886, salle Blache, lit 17.

Son père était d'une bonne santé ; il s'enrhumait facilement ; il n'eut jamais d'asthme ni aucune manifestation de l'arthritisme ; sa mère avait des migraines.

Cette femme n'a jamais rien présenté d'anormal dans sa santé, à part les accès de migraine qui l'obligent à entrer à l'hôpital. Depuis trois ans elle a une leucorrhée très abondante et se plaint de crampes d'estomac. Elle a eu trois enfants. L'un est mort à sept mois de bronchite ; l'aînée, petite fille de 8 ans, a de fréquents maux de tête.

La malade a toujours eu des migraines, même avant d'être réglée. Depuis l'établissement de la menstruation, ses migraines revenaient tous les mois pendant les jours qui précédaient l'apparition des règles. Depuis trois ans les accès de migraines devinrent de plus en plus fréquents ; actuellement la malade a deux et trois accès par semaine. Entre chaque accès la tête reste lourde et endolorie. Pas de névralgie faciale.

Les accès apparaissent toujours le matin. Dans la nuit qui précède, la malade, qui dort mal habituellement, se réveille et ressent dans la région frontale et sus-orbitaire gauches des douleurs gravatives avec des élancements qui annoncent le début de l'accès. Ceux-ci forcent la malade à garder le lit. La face est très pâle ; des nausées ne tardent pas à apparaître suivies de vomissements glaireux, puis bilieux. La douleur, toujours plus forte à

gauche, envahit la région frontale droite. Les vomissements atténuent généralement la douleur. La malade n'éprouve jamais de douleurs orbitaires et n'accuse aucun trouble de la vue, même au plus fort de l'accès, sauf un peu d'obnubilation.

Après avoir vomi, la malade s'assoupit et reste toute la journée dans cet état. Si elle essaie de prendre quelques boissons, elle les rend immédiatement. Le soir venu, vers 7 ou 8 heures, la malade s'endort d'un sommeil tantôt calme, tantôt troublé et même interrompu par des rêves et des cauchemars effrayants. Le lendemain elle se réveille bien soulagée, mais gardant encore cette lourdeur de tête dont elle se plaint presque toujours.

Rarement la douleur débute le matin du côté droit ; la malade a remarqué que dans ce cas la migraine disparaî dans l'après-midi ; il n'y a pas alors de vomissements,

Depuis que les accès sont devenus aussi fréquents, la malade a maigri notablement, son teint est pâle. En dehors des accès, elle mange avec appétit et digère bien ; elle n'a jamais de vomissements ni aucun trouble des voies digestives en dehors de ses accès de migraine.

2 mars. La malade a été prise de migraine dès le matin. L'accès se reproduit à peu près tel que nous venons de le décrire. Les vomissements sont survenus à 11 heures. Après une heure d'assoupissement, les vomissements ont repris. A 5 heures la malade était assez soulagée pour dîner. Ce repas a été bien digéré. Une heure et demie après, elle a pris le tiers d'une potion contenant 25 centigrammes d'éthoxycaféine.

Le 3. La malade a pris dans la nuit le second tiers de sa potion et le reste ce matin. Elle a bien supporté le médicament. Pas de tendance au sommeil.

Le 4. La malade se trouve très bien.

Le 5. L'accès débute de 4 à 5 heures du matin. A 9 heures, la malade prend en une seule fois une potion contenant 25 centigrammes d'éthoxycaféine, sans cocaïne.

Bien que les nausées soient très marquées, le mauvais goût du médicament ne l'incommode pas. Presque immédiatement après avoir pris la potion, la malade accuse quelques coliques légères qui persistent pendant dix minutes. Pas de douleur à l'estomac. A ce moment, le malade se sentait sur le point de vomir, comme cela lui arrive habituellement. Les nausées disparaissent avec une rapidité dont elle est étonnée. Un quart d'heure après, la douleur de tête s'atténuait et au bout d'une demi-heure la malade se sentait très soulagée. Elle a déjeûné légèrement, les aliments ont été bien supportés. A 11 heures et demie, elle se trouve assez bien ; elle n'a aucune tendance au sommeil. La journée s'est bien passée ; le soir, la malade a dîné avec appétit.

Le 6. La malade se sent la tête lourde avec quelques élancements. Elle attribue ces symptômes au manque de sommeil ; elle n'a pu dormir à cause des plaintes continuelles de sa voisine. Quelques tiraillements d'estomac, mais pas plus marqués qu'à l'ordinaire.

Le 7. Le mal de tête a duré toute la journée avec des nausées qui n'ont pas empêché la malade de prendre ses repas.

Le 8. Excellente journée.

Le 9. La migraine apparaît le matin avec ses symptômes habituels. Sur les 11 heures, la malade prend une potion contenant 25 centigrammes d'éthoxycaféine et

10 centigrammes de chlorhydrate de cocaïne. Au moment où la malade a pris cette potion, les vomissements étaient imminents. L'effet a été aussi heureux et aussi prompt que le 5 mars. Le reste de la journée s'est passé sans aucun malaise. La nuit a été excellente.

Le 10. Bonne journée.

Le 11. Bonne journée.

Le 12. La migraine a débuté vers une heure du matin. Elle a passé par toutes les phases accoutumées et a été très violente. La potion n'étant pas préparée, la malade n'a pu la prendre qu'à 6 heures du soir. L'accès n'a pas été le moins du monde atténué; la malade a souffert jusqu'à 11 heures ou minuit, moment où elle s'est endormie.

Le 13. La malade s'est senti la tête lourde toute la journée.

Le 14. Bonne journée.

Le 18. L'accès débute vers 4 heures du matin. La malade prend sa potion à 6 heures et demie et la trouve plus forte qu'à l'ordinaire ; elle n'éprouve cependant aucune douleur à l'estomac. Au bout d'un quart d'heure environ, elle est prise d'étourdissements avec obnubilation du sens de la vue et se sent près de perdre connaissance. Puis survient un tremblement assez marqué qui s'accompagne de chaleur et de sueur et persiste pendant dix minutes. Pendant ce temps la céphalalgie a diminué. Les symptômes précédents disparaissent, mais le seul soulagement que la malade constate consiste en l'absence des nausées dont elle se plaint habituellement. Elle n'a pas de tendance au sommeil.

La malade a souffert toute la journée. Vers midi, elle a

resenti à l'estomac des douleurs très vives, qui ont persisté une partie de la journée. Les frictions sur la région hypogastrique étaient douloureuses.

Le 19. La malade a mal dormi ; elle se plaint de ces lourdeurs de tête qu'elle accuse toujours le lendemain de ses accès.

Elle quitte alors l'hôpital avec l'autorisation de venir y chercher une potion d'éthoxycaféine chaque fois qu'elle sera sous le coup d'un accès de migraine.

Le premier accès qui survint débuta dans l'après-midi. Les symptômes furent les mêmes ; le soulagement se montra vers 10 heures du soir. La malade ne prit aucun médicament.

Le jeudi 1er avril, la malade se réveilla avec la migraine A 6 heures du matin, elle avait un grand mal de tête et des nausées. A 7 heures, elle prit la potion. Immédiatement après elle eut quelques coliques ; au bout d'un quart d'heure les nausées avaient complètement cessé. Il y eut de la lourdeur de tête jusqu'à 2 heures de l'après-midi, mais sans douleurs. La malade ne put déjeuner ce jour-là

Après cet accès, la malade jouit d'une excellente santé pendant deux semaines.

Nous sommes allé la voir le 11 juin. Ses migraines sont moins fortes, mais plus fréquentes qu'autrefois. L'accès débute maintenant le soir ; il ne se produit plus de vomissements. La malade reconnaît que c'est l'éthoxycaféine qui lui a procuré le plus grand soulagement ; elle est dans l'intention d'entrer de nouveau à l'hôpital pour y suivre le même traitement.

Le malade de l'observation V présente, à n'enpa s

douter, une migraine des mieux caractérisées. Nous voyons l'éthoxycaféine produire les plus heureux effets à trois reprises, c'est-à-dire chaque fois que la potion a été administrée dans de bonnes conditions. Le premier effet observé est la disparition rapide des nausées qui vient affirmer l'action de l'éthoxycaféine sur l'encéphale. Sans prendre parti dans les discussions sur l'étiologie de la migraine, nous considérons que, dans le cas présent, les nausées et les vomissements se produisent sous une influence cérébrale, bien que le vomissement de la migraine diffère notablement de ce qu'on décrit sous le nom de vomissement cérébral. Il est impossible d'admettre que, chez cette malade, la migraine soit symptomatique d'une lésion ou d'un trouble fonctionnel des voies digestives; et d'ailleurs nous savons que, s'il en était ainsi, l'éthoxycaféine ne pourrait qu'exagérer les accidents. L'éthoxycaféine va donc modifier l'état fonctionnel de l'encéphale et peut-être aussi sa circulation. Cette migraine nous semble pouvoir être rattachée à la variété des migraines angio-toniques, et la rougeur du visage accompagnée de sueur observée par Filehne dans ses expériences sur l'homme sain permet de soupçonner une action vaso-dilatatrice. Quoi qu'il en soit, la douleur elle-même ne tarde pas à s'amender.

Bien que la malade ait pris deux fois de l'éthoxycaféine sans adjonction de cocaïne, nous constatons qu'elle n'a pas ressenti de douleurs à l'estomac, mais à peine quelques coliques.

Quant aux accidents survenus le 18 mars, ils ont toutes les allures d'une intoxication. La potion semble avoir été scrupuleusement dosée. Nous avons vainement cherché la cause de ces symptômes si anormaux qui ne se sont pas reproduits et qu'on n'avait jamais observés.

Il eût été intéressant de comparer chez cette malade l'action de la caféine à celle de l'éthoxycaféine; la malade quitta l'hôpital au moment où nous allions faire cette recherche.

D'un nombre d'observations aussi restreint, il serait plus que téméraire d'oser tirer une conclusion.

Un seul fait ressort clairement de cette étude: l'éthoxycaféine, contrairement à la caféine, exerce une action sédative marquée sur le système cérébro-spinal et possède des propriétés narcotiques incontestables.

Il nous appartenait seulement d'exposer d'une manière complète l'état actuel de la question en apportant les résultats de nos recherches personnelles. Nous croyons qu'une substance capable de produire les effets notés dans les observations IV et V mérite de fixer l'attention des médecins. Avec le temps les observations s'accumuleront peut-être et permettront de dire si l'éthoxycaféine, qui n'est encore qu'un produit de laboratoire intéressant à étudier, doit ou non

être élevée à la dignité de médicament et substituée à son aïeule, la caféine, dans le traitement palliatif de la migraine.

Vu par le président de la thèse,
PETER.

Vu, bon et permis d'imprimer,
Le vice-recteur de l'Académie de Paris.
GRÉARD.